



[EN BREF] ▶ Césariennes programmées avant 39 SA ▶ Dyspnée asthmatiforme ▶ Un nouveau médicament dans le diabète de type 2 ▶ Parkinson ▶ Transplantation hépatique

Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of fluticasone in virus-induced wheezing in young children. **N Engl J Med** 2009;360:339-53.

Fluticasone et prévention de l'asthme de l'enfant : attention à la croissance

Le fluticasone, corticoïde fluoré inhalé, peut-il prévenir les épisodes de dyspnée asthmatiforme chez l'enfant de 1 à 6 ans ? C'est dans le but de répondre à cette question que cette étude canadienne s'est adressée à 129 enfants de 1 à 6 ans ayant déjà fait au moins trois épisodes de dyspnée asthmatiforme au cours d'une infection ORL sans gravité.

Après randomisation, les enfants ont reçu en cas d'infection ORL débutante, soit du fluticasone, soit un placebo inhalé en deux administrations par jour pour une durée maximale de 10 jours.

Le critère de jugement principal reposait sur le recours aux corticoïdes par voie générale. À l'issue d'une période allant de 6 à 12 mois de suivi, 8 % des enfants traités par fluticasone contre 18 % de ceux traités par le placebo ont eu besoin d'une corticothérapie générale.

En revanche, les croissances staturales et pondérales étaient significativement plus faibles avec le fluticasone qu'avec le placebo.

Commentaires : ces données ne sont pas vraiment surprenantes et n'incitent pas à traiter de façon préventive par ce corticoïde inhalé qui semble posséder des propriétés systémiques non négligeables. • PC

DeKosky S, Williamson J, Fitzpatrick A, et al. Ginkgo biloba or prevention of dementia. A randomized controlled trial. **JAMA** 2008;300:2253-62.

Ginkgo biloba et prévention de la démence

Les travaux cliniques avec le Ginkgo biloba n'ont jamais apporté de preuve d'intérêt chez les patients déjà atteints de démence. En revanche, du fait de ses propriétés antioxydantes in vitro, le Ginkgo biloba a fait l'objet d'une très vaste étude prospective sur la prévention de la démence entre 2000 et 2008.

Plus de 3 000 participants volontaires âgés de plus de 75 ans et indemnes de toute démence selon la définition du

DSM IV ont été enrôlés dans une grande étude nord-américaine de prévention de la démence. Une faible proportion de ces sujets avaient une discrète atteinte des fonctions supérieures mais ne répondaient pas aux critères de démence. Après ran-

domisation, la moitié d'entre eux ont reçu un traitement quotidien de 2 fois 120 mg d'extraits de Ginkgo biloba,



l'autre moitié recevant un placebo. Ces sujets volontaires se sont prêtés à des tests tous les 6 mois.

À l'issue d'un suivi moyen de 6,1 ans, aucune différence en termes d'incidence de démence n'a été observée entre les deux groupes de patients, qu'ils aient

ou non des troubles discrets des fonctions supérieures à l'inclusion.

Commentaires : cette très grande étude qui s'est donné tous les moyens de puissance statistique n'apporte

elle aussi aucun élément en faveur des extraits de Ginkgo biloba dans la prévention de la démence. • PC

King C, Knutson K, Rathouz P, et al. Short sleep duration and incident artery coronart artery calcification. **JAMA** 2008;300:2859-66.

Dormez longtemps, vos coronaires s'en porteront mieux !

Des travaux nord-américains récents ont corrélé la présence de calcifications des artères coronaires et le risque de cardiopathie ischémique. D'autres études épidémiologiques ont soulevé la possibilité d'un lien entre durée de sommeil et risque coronarien.

C'est pour répondre à cette question que 495 sujets âgés de 35 à 47 ans participant à une cohorte d'observation se sont prêtés à l'enregistrement et l'analyse de leur sommeil (à 6 reprises en 5 ans) à l'aide d'un actimètre placé à un poignet. Cette évaluation objective a été complétée d'une évaluation subjective de la qualité du sommeil, réalisée à l'aide d'un questionnaire spécifique. Tous ces patients avaient eu, entre 2000 et 2001, une recherche de calcifications coronariennes par tomodensitométrie, qui a été refaite 5 ans plus tard.

Les principaux facteurs de risque de maladie

coronarienne ont été pris en compte dans l'analyse finale.

En 5 ans, 12,3 % des sujets ont eu des calcifications sur les artères coronaires. Indépendamment des facteurs de risque coronarien, plus le sommeil était long sur les données objectives de l'actimétrie, moins fréquentes étaient les calcifications coronariennes ($p = 0,01$). Une telle association n'a pas été notée avec l'analyse subjective du sommeil.

Commentaires : ces résultats étonnants n'ont pas encore d'explication. De très nombreux facteurs confondants méritent d'être analysés, et en particulier, cette technique d'actimétrie n'enregistre pas les apnées du sommeil dont on sait qu'elles sont impliquées dans le risque cardiaque en général. D'autres travaux vont assurément suivre, et en particulier la pertinence clinique de ces données. • PC



Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. **Ann Intern Med** 2009;150:153-61.

Cirrhose éthylique : faut-il transplanter plus précocement ?

La transplantation hépatique est surtout réservée aux stades tardifs des cirrhoses alcooliques, mais est-elle bénéfique à un stade plus précoce, avant l'insuffisance hépatique avancée ?

En France, 120 patients suivis pour une cirrhose éthylique, sans infection virale ni carcinome hépatocellulaire, au stade B de la classification pronostique Child et Pugh, ont participé à cette étude comparant une transplantation précoce à un suivi classique réservant la transplantation au stade d'insuffisance hépatique évoluée (stade C de Child et Pugh). L'objectif principal était la survie à 5 ans.

Au total, 41 patients du groupe « précoce » ont été transplantés contre 15 dans le groupe « classique ». Si la mortalité par cirrhose était comparable dans les deux groupes (18,3 et 21,7 % respectivement), la survie globale à 5 ans était légèrement plus faible dans le groupe transplanté au stade B : 58 contre 69 % au stade C (NS). Plus inquiétant, le risque de développer un cancer extrahépatique était plus marqué dans le groupe transplanté précocement.

Commentaires : ces données ne concernent que les cirrhoses d'origine alcoolique, et confirment que la prise en charge médicale et surtout l'abstention de toute ingestion d'alcool restent encore l'attitude la plus raisonnable, ne réservant la transplantation qu'au stade d'insuffisance hépatique très avancée. • PC

Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. **Lancet** 2009;373:473-81.

Liraglutide, un nouveau médicament intéressant pour le traitement du diabète de type 2

Nous disposons maintenant, avec la classe des analogues du GLP1, d'une nouvelle classe très intéressante d'antidiabétiques oraux.

Le GLP1 (*glucagon like peptide 1*) stimule la sécrétion d'insuline dépendante du glucose, inhibe la sécrétion de glucagon et régule l'appétit en retardant la vidange gastrique et en réduisant la sensation de faim. Il a une demi-vie très courte, et des analogues du GLP1 humain ont donc été développés, dont le liraglutide qui est un analogue du GLP1 humain avec une homologie de 97 % vis-à-vis de la protéine endogène et une demi-vie de 13 heures permettant une administration quotidienne.

Dans cette étude, le traitement par liraglutide a été administré une fois par jour à la dose de 1,2 mg (251 sujets) ou de

1,8 mg (247 sujets) et son effet comparé à l'administration de glimépiride à la dose de 8 mg par jour (n = 248) et cela pendant 1 an. La modification de l'hémoglobine glyquée était le critère primaire d'évaluation, l'analyse étant faite en intention de traiter. Au départ, l'hémoglobine glyquée était à 8,3 % dans les trois groupes, la glycémie était proche de 9,3 mmol/L en moyenne, et la glycémie postprandiale de 11,4 mmol/L en moyenne. Après 1 an, l'hémoglobine glyquée a diminué de $0,5 \pm 1,2$ % sous glimépiride, de $0,84 \pm 1,23$ % sous liraglutide 1,2 mg (différence de $-0,33$ % ; IC à 95 % : $-0,53$ à $-0,13$; p = 0,0014), et de $1,14 \pm 1,24$ % sous liraglutide 1,8 mg (différence de $-0,62$ % ; IC à 95 % : $-0,83$ à $-0,42$; p < 0,0001). Cinq patients dans

le groupe traité par liraglutide 1,2 mg et un patient dans le groupe traité par 1,8 mg ont arrêté le traitement du fait de vomissements alors qu'aucun patient du groupe glimépiride n'a interrompu le traitement.

Commentaires : cette étude confirme donc que les analogues de GLP1 représentent une classe thérapeutique intéressante dans le traitement du diabète de type 2, qu'ils offrent une sécurité et une efficacité satisfaisante et permettent une réduction supérieure de l'hémoglobine glyquée mais également du poids (en moyenne 2 kg), alors que sous glimépiride les patients ont pris en moyenne 1 kg, et du nombre d'hypoglycémies (12 et 8 % sous liraglutide *versus* 24 % des patients avaient des hypoglycémies mineures sous glimépiride). • PCh

Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. **N Engl J Med** 2009;360:111-20.

Les césariennes programmées avant 39 semaines d'aménorrhée sont plus à risque

En l'absence d'indication obstétricale formelle, les césariennes itératives sont préférentiellement programmées à 39 semaines d'aménorrhée (SA). Dans cette étude d'observation effectuée entre 1999 et 2002 dans 19 maternités des États-Unis, plus de

13 000 naissances par césarienne programmée (en l'absence de travail ou de toute indication formelle) au terme d'une grossesse normale et non compliquée ont été analysées en recherchant les complications néonatales en fonction du terme où a été effectuée la césarienne.

Malgré les recommandations obstétricales, seu-



lement 49,1 % des césariennes ont été effectuées à la 39^e SA. Par comparaison avec les naissances à 39 SA, les taux de complications néonatales des enfants nés à 37 et 38 SA étaient significativement plus marqués, et un décès a été déploré. Même après ajustements sur de

nombreux facteurs de risque, ces complications demeuraient plus fréquentes avant 39 SA.

Commentaires : cette étude n'apporte en soi aucun élément nouveau, mais elle conforte les recommandations actuelles de ne pas pratiquer les césariennes programmées avant 39 semaines d'aménorrhée. • PC

Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. **Lancet** 2009;373:547-56.

Du bien-fondé de l'insulinothérapie intensive en réanimation pédiatrique

Beaucoup d'études ont mis en évidence une association entre l'hyperglycémie et un pronostic défavorable chez les patients de réanimation aussi bien adultes que pédiatriques. Faute d'études randomisées, contrôlées, il est toujours difficile d'affirmer une relation de cause à effet. Chez l'adulte, ces études ont été faites et ont montré que le maintien d'une normoglycémie réduisait la morbidité chez des patients en soins intensifs chirurgicaux et médicaux et réduisait la mortalité en soins intensifs chirurgicaux. En revanche, chez les patients ayant un sepsis sévère, l'obtention d'une glycémie optimale expose à un risque d'hypoglycémie qui a justifié un arrêt prématuré de l'étude mise en place.

Aucune étude randomisée n'ayant été faite en pédiatrie, le groupe de Van Den Berghe a mis en place une étude prospective randomisée contrôlée où 700 enfants, en réanimation, ont été inclus (317 âgés de moins de 1 an, 383 enfants de plus de 1 an). Les enfants étaient assignés de manière randomisée, soit dans le groupe « intensif » (n = 349) où l'objectif était d'obtenir des glycémies entre 2,8 et 4,4 mmol/L chez les enfants de moins de 1 an et entre 3,9 et 5,6 mmol/L chez les enfants de plus de 1 an (au moyen d'une perfusion d'insuline tout au long de leur séjour en réanimation), soit dans le groupe « conventionnel » (n = 351) où l'objectif était

d'éviter les hyperglycémies en ne donnant de l'insuline que pour prévenir toute élévation de la glycémie au-delà de 11,9 mmol/L. L'analyse a été faite en intention de traiter. La glycémie moyenne était inférieure dans le groupe traité de manière intensive, en comparaison du groupe traité de manière conventionnelle (enfants de moins de 1 an : $4,8 \pm 1,2$ mmol/L *vs* $6,4 \pm 1,2$ mmol/L, et chez les enfants de plus de 1 an : $5,3$

$\pm 1,1$ mmol/L *vs* $8,2 \pm 3,3$ mmol/L, $p < 0,0001$). Les hypoglycémies ($< 2,2$ mmol/L) sont survenues chez 25 % des patients dans le groupe intensif *vs* 1 % dans le groupe conventionnel. Les glycémies à moins de 1,7 mmol/L étaient observées chez 5 % des patients dans le groupe intensif *vs* 1 % dans le groupe conventionnel. La durée du séjour en réanimation était néanmoins plus courte dans le groupe traité de manière intensive (5,51 jours, IC à 95 % : 4,65-6,37 *vs* 6,15 jours, IC à

95 % : 5,25-7,05, $p = 0,017$). La réponse inflammatoire était atténuée au 5^e jour dans le groupe intensif. Le nombre de patients restant en réanimation plus longtemps que la médiane était de 38 % dans le groupe intensif *vs* 47 % dans le groupe conventionnel ; 3 % des patients du groupe intensif sont décédés *vs* 6 % du groupe conventionnel.

Commentaires : il semble donc bien que viser une glycémie proche des conditions de glycémie à jeun ajustée à l'âge améliore le pronostic à court terme des jeunes patients admis en réanimation. L'effet sur la survie à long terme, sur la morbidité et le développement neurocognitif reste à préciser. • **PCH**

Weawer F, Follett K, Stern M, et al. Bilateral Deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease. A randomized controlled trial. **JAMA** 2009;30:63-73.

Meilleurs résultats avec la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson sévère

La stimulation cérébrale profonde des noyaux gris est un traitement reconnu et accepté pour les formes sévères de maladie de Parkinson ne répondant plus à la dopamine, mais rares sont les travaux comparant cette technique neurochirurgicale au traitement médical. Dans cette étude prospective randomisée, 255 patients âgés de 37 à 83 ans ayant une maladie de Parkinson (ancienneté moyenne 12 ans) imparfaitement contrôlée par le traitement médical ont été traités, après randomisation par traitement médical optimisé sur les conseils et le suivi de neurologues, ou par stimulation cérébrale profonde avec repérage stéréotaxique.

Une évaluation spécifique fonctionnelle était effectuée par des neurologues avant, puis à 3 et 6 mois de suivi, et complétée par un autoquestionnaire sur la durée des périodes de bonne mobilité (périodes « on ») et de mauvaise mobilité (périodes « off »).

Le gain en durée de périodes « on » était de 4,6 heures par jour dans le groupe stimulation contre aucun gain dans le groupe médical ($p < 0,001$). La motricité était significativement améliorée chez 72 % des patients du groupe stimulation, contre 32 % du groupe médical ($p < 0,001$). En revanche, la morbidité était plus éle-

vée dans le groupe stimulation cérébrale, avec au premier plan des difficultés d'élocution, des dystonies et des symptômes dépressifs. Les complications liées au geste lui-même ont été exceptionnelles.

Commentaires : il s'agit de la seconde étude contrôlée comparant le traitement médical à la stimulation cérébrale profonde, et les résultats de ces deux travaux convergent en faveur de cette dernière, malgré un taux d'effets secondaires relativement important. Elle est encore très généralement réservée aux formes ne répondant plus aux agents dopaminergiques. • **PC**





Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents. **Diabetes Care** 2009;32:342-7.

La prévalence du prédiabète chez les adolescents américains est de 16,1 % !

Les sujets qui ont une hyperglycémie modérée à jeun (HMAJ) ou une intolérance au glucose sont à risque de développer un diabète et de mourir d'une maladie du cœur. Les anomalies du métabolisme du glucose caractérisées comme l'HMAJ et/ou l'intolérance au glucose sont regroupées sous le terme de prédiabète. Si l'on connaît mieux maintenant la prévalence de l'obésité, des antécédents familiaux de diabète ou des facteurs de risque cardiovasculaire chez les enfants et les adolescents, on connaît moins bien la prévalence du prédiabète.

Reprenant les données de la NHANES dans l'enquête 2005-2006, une équipe de Washington apporte des données de prévalence sur la population des adolescents âgés de 12 à 19 ans et chez qui a été mesurée la glycémie à jeun et 2 heures après hyperglycémie provoquée orale. La prévalence non ajustée de l'HMAJ est de 13,1 %, celle de l'intolérance au glucose de 3,4 % et celle du prédiabète de 16,1 %. Les garçons ont une prévalence de prédiabète 2,4 fois supérieure à celle des filles. Les Noirs ont un taux inférieur par rapport aux Blancs (PR [*prevalence ratio*] = 0,6, IC à 95 % : 0,4-

0,9). Les adolescents de 16 à 19 ans ont une prévalence inférieure à celle de ceux âgés de 12 à 15 ans (PR = 0,6, IC à 95 % : 0,4-0,9). Les adolescents en surpoids ont un risque 2,6 fois supérieur à celui des adolescents de poids normal et les adolescents ayant plus de deux facteurs de risque cardiometabolique ont un taux 2,7 fois supérieur à ceux qui n'en ont aucun (IC à 95 % = 1,5-4,8). Les adolescents qui ont une hyperinsulinémie ont une prévalence 4 fois supérieure (2,2-7,4) à celle de ceux qui n'en ont pas. Ni le surpoids ni le nombre des facteurs de risque cardiometabolique ne sont significativement associés au prédiabète après ajustement pour l'hyperinsulinémie.

Commentaires : le prédiabète est donc très fréquent chez les adolescents. L'hyperinsulinémie est associée de manière indépendante au prédiabète et pourrait expliquer les associations entre le surpoids et l'agrégation de facteurs de risque cardiometabolique avec le prédiabète. • PCh

Blüch D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. **JAMA** 2009;301:513-21.

Mortalité à long terme liée aux fractures ostéoporotiques

La surmortalité fréquemment notée au décours des fractures ostéoporotiques de hanche et de vertèbre est bien reconnue, mais est-ce également le cas des autres fractures porotiques ? Une équipe d'épidémiologistes australiens a étudié la mortalité à 5, 10 et 15 ans des sujets de plus de 60 ans ayant eu une fracture ostéoporotique quel qu'en soit le siège. Ce travail a concerné la population d'une

petite ville de 32 000 habitants du centre de l'Australie, connue pour sa représentativité de la population australienne. Entre 1989 et 2007, 952 fractures ostéoporotiques pour des traumatismes modérés suivies de 461 décès ont été notées chez les femmes, contre 343 fractures suivies de 197 décès chez les hommes. Rapportées aux mortalités standardisées en fonction de l'âge, il existe bien une surmor-

talité allant d'un rapport de 2,43 en cas de fracture de hanche à 1,42 pour des fractures mineures chez les femmes, et de 3,51 pour les fractures de hanche à 1,33 pour les fractures mineures chez les hommes. Cette surmortalité diminue après la 5^e année mais persiste, et augmente à nouveau en cas de nouvelle fracture. Plus que les comorbidités, il semble que l'âge, la faiblesse des muscles quadriceps et la

Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. **N Engl J Med** 2009;360:329-38.

Corticothérapie courte pour la dyspnée asthmatiforme de l'enfant

Les données cliniques sur l'indication de la corticothérapie générale chez les enfants de moins de 6 ans ayant une dyspnée avec wheezing sont toujours débattues. Cette nouvelle étude effectuée au Royaume-Uni a consisté à traiter dès leur arrivée aux urgences près de 700 enfants âgés de 1 à 6 ans adressés pour dyspnée et wheezing dans un contexte d'infection ORL d'allure virale.

Tous recevaient un traitement par bêtamimétiques inhalés et, soit une prise par jour de prednisolone (10 mg si moins de 2 ans, 20 mg au-delà) pendant 5 jours, soit un placebo.

S'appuyant sur la durée du séjour à l'hôpital, aucune différence significative n'a pu être notée entre les deux groupes.

Commentaires : ces données concernent des enfants tout venant, et qui n'avaient pas forcément une atopie ; il est donc difficile de recommander de façon systématique une corticothérapie qui doit être réservée aux cas sévères ou particulièrement atopiques. • PC

survenue d'une seconde fracture soient les principaux facteurs prédisposant au risque de décès.

Commentaires : même si l'on ne peut aisément extrapoler ces données à la population française, ces chiffres de surmortalité observés même pour des fractures autres que du col du fémur ou de vertèbre soulignent une fois de plus l'importance de l'ostéoporose en santé publique. • PC